

□ 원 저 □

## 만성기관지염과 폐기종 환자에서 체중감소와 혈중 Leptin 및 TNF- $\alpha$ 와의 관계에 대한 연구

영남대학교 의과대학 내과학교실, \*생화학·분자생물학교실

백종해, 박지영, 박혜정, \*백석환, 신경철, 정진홍, 이관호

=Abstract=

### The Study for the Relationship of Weight Loss with Plasma Leptin and TNF- $\alpha$ Level in Patients with Chronic Bronchitis and Emphysema

Jong Hae Paek, M.D., Ji Young Park, M.D., Hye Jeong Park, M.D.,  
\*Suk Hwan Baek, Ph.D., Kyeong Cheol Shin, M.D.,  
Jin Hong Chung, M.D., Kwan Ho Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine and \*Biochemistry and Molecular Biology,  
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

**Background** : Unexplained weight loss, which commonly occurs in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD), is important because weight loss is an independent risk factor of mortality and morbidity in these patients. Leptin is known to play an important role in regulating body weight. In addition, the tumor necrosis factor(TNF- $\alpha$ ) might also play a potential role in the weight loss experienced in chronic wasting disease. The aim of this study was to determine the influence of plasma leptin and the circulating TNF- $\alpha$  system to the difference in the body compositions in patients with COPD.

**Methods** : Spirometry, body composition analysis and the plasma concentrations of leptin, TNF- $\alpha$  and a soluble TNF receptor (sTNF-R55, -R75) were measured in 31 patients with chronic bronchitis and 10 patients with emphysema. The COPD subtype was classified by the transfer coefficient of carbon monoxide, DLco/VA.

**Results** : The circulating levels of leptin were significantly lower in those patients with emphysema( $108.5 \pm 39.37$ pg/ml) than those with chronic bronchitis( $180.9 \pm 57.7$ pg/ml). The circulating levels of sTNF-R55 were significantly higher in the emphysema patients( $920.4 \pm 116.4$ pg/ml) than in

---

Address for correspondence

**Kwan Ho Lee, M.D.**

Department of Internal Medicine, Yeungnam University Hospital

317-1 Daemyung Dong, Namgu, Daegu, 705-035,

Phone : 053-620-3838 Fax : 053-654-8386 E-mail : ghlee@med.yu.ac.kr

those with chronic bronchitis( $803.2 \pm 80.8$ pg/ml). There was no relationship between the circulating leptin levels and the activated TNF system in patients with chronic bronchitis and emphysema. However, the circulating leptin levels correlated well with the BMI and fat mass in both patient groups.

**Conclusion :** These results suggest that the weight loss noted in emphysema patients may be associated with the activation of the TNF- $\alpha$  system rather than the plasma leptin level. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 54:199-209)

---

**Key words :** Leptin, TNF- $\alpha$ , sTNF-R55, sTNF-R75, COPD.

---

## 서 론

만성폐쇄성폐질환 환자의 체중감소는 질환의 자연 경과로 생각하고 있었으며, 조직의 산소소모량을 최소로 유지하기 위한 일종의 신체적응 과정으로 이해하고 있었다<sup>1,2</sup>. 이들 환자의 체중감소는 증상이 비교적 안정된 경우 약 20%, 급성 악화기인 경우 약 50%정도에서 확인할 수 있는데<sup>3,4</sup>, 주로 체지방량이 감소하여 발생하는 것이 일반적이다. 만성폐쇄성폐질환자의 체중감소는 임상적으로 폐기능 저하와 관계없이 신체활동능력과 생존율에 영향을 미치는 독립적인 인자로 인정되고 있으니<sup>5-7</sup>, 체중감소가 일어나는 기전에 대해서는 아직 명확한 결론을 내리지 못하고 있다. 현재까지 만성폐쇄성폐질환의 체중감소 원인으로 식이의 감소와 안정시 에너지소모량의 증가를 들고 있으나 만성적인 조직결핍(tissue depletion)을 설명하기에는 충분하지 않다. 결국 만성폐쇄성폐질환의 만성적인 체중감소를 식이의 감소나 기계적인 측면의 에너지대사의 증가만으로 설명하기에는 한계가 있는 것이 사실이다.

만성폐쇄성폐질환은 비교적 폐에 국한된 국소 질환이지만 급성악화가 빈번하다는 사실 등으로 전신염증반응이라는 개념으로 이해하게 되었고 급성염증반응에 관여하는 사이토카인인 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 등<sup>8,9</sup>과 에너지대사와 관련이 있는 호르몬

인 leptin<sup>10,11</sup>에 대하여 관심을 갖게 되었다.

Leptin은 에너지 항상성유지와 관계 있는데<sup>12</sup>, 체지방량에 대한 정보를 뇌하수체에 있는 leptin수용체를 통하여 중추신경으로 전달하여 식이습관을 변화시켜 에너지대사와 체중조절에 중요한 역할을 한다<sup>13,14</sup>. 또한 leptin은 지질대사와 포도당대사, 그리고 열생성(thermogenesis) 등의 작용에도 중요한 역할을 담당하고 있으며<sup>15,16</sup>, 혈 중 leptin 농도는 신체질량지수(body mass index)와 비례한다<sup>17</sup>. 그러나 만성적인 전신질환이 있는 경우 혈 중 leptin 농도는 증가하는데, 그 결과 식욕감퇴와 에너지대사를 유도하여 체중감소를 일으키는 것으로 생각하고 있다<sup>10,18</sup>. 이러한 사실은 leptin이 만성폐쇄성폐질환의 에너지대사에 어떤 역할을 할 것이라는 가설을 가능하게 한다. Schols 등<sup>19</sup>은 임상적으로 안정상태인 만성폐쇄성폐질환 환자들이 capsular reactive protein을 비롯한 acute phase reactive protein 및 TNF- $\alpha$  system, 그리고 IL-1 $\beta$  등이 증가한 사실을 확인하여, 전신적인 염증반응에 관계하는 사이토카인이 만성폐쇄성폐질환의 에너지대사에 일정한 역할을 할 것이라는 사실을 제시하였다. TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 를 동물에 주입할 경우 음식섭취가 감소하고 체중이 감소하여 cachexia-like syndrome이 생긴다는 가설이 제시되었는데<sup>20</sup>, 이들 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 를 사람에게 주입할 경우 안정시 에너지소모량이 증가하고 단백질해와 지방분해를 촉진하여 전체적인 에너지대사에 영향을 미치는 것이

확인되었다<sup>21</sup>. 악성종양을 비롯한 대부분 만성소모성 질환에서 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 는 체중감소를 심하게 일으키는 매개물질의 하나로 생각하는 것이 일반적인 견해이다. 또 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$  등 염증성 사이토카인과 혈중 leptin 농도에 대하여 동물을 이용한 실험이 있었는데, TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 를 굶긴 쥐에게 주입하면 지방조직 내 leptin의 전사를 유도하는 mRNA가 증가하고, 혈중 leptin농도가 증가되며 곧 음식섭취가 감소하는 것이 확인 되었다<sup>10</sup>. 이러한 사실을 만성폐쇄성폐질환에 적용하면, 전신적인 염증반응에 의한 TNF- $\alpha$  및 IL-1 $\beta$  등의 염증성 사이토카인의 증가는 leptin의 생성을 유도하여 에너지대사를 증가시키고 음식섭취를 억제하여 체중감소를 설명할 수 있는 하나의 가설로 제시할 수 있으리라 생각한다.

본 연구는 만성기관지염과 폐기종환자의 체중감소의 정도와 체성분을 분석하여, leptin 및 TNF- $\alpha$  system 이 만성폐쇄성폐질환 환자의 체중감소에 미치는 영향을 확인하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상환자

대상은 미국흉부학회의 만성폐쇄성폐질환의 진단기준에<sup>22</sup> 따라 폐활량 측정법을 이용하여(Sensor-medics, Vmax229, YobaLinda, California), 1초간 노력성 호기량 (forced expiratory volume at 1 second, FEV<sub>1</sub>)이 예측치의 80% 미만이고, 노력성 폐활량 (forced vital capacity, FVC)에 대한 1초간 노력성 호기량의 비(FEV<sub>1</sub>/FVC)가 70%미만인 총 41명(만성기관지염 환자 31명, 폐기종 환자: 10명)을 대상으로 하였다. 이들 만성폐쇄성폐질환자 중 만성기관지염과 폐기종환자의 구분은 폐확산능력, 즉 Kco (transfer coefficient of carbon monoxide, DLco/VA)가 60미만인 경우는 폐기종으로 분류하였

고, 80이상인 경우는 만성기관지염으로 분류하였다<sup>3</sup>.

단순 흉부방사선 촬영에서 횡격막의 평편하게 되거나 하방으로 함몰된 양상을 띠는지 흉골 후면의 공간이 넓어지는 폐의 과팽창 소견이 있는 경우, 1cm 이상의 기포가 있는 경우, 그리고 국소적 또는 전반적인 폐혈류상의 감소가 있는 경우 폐기종에 적합하다고 판단하였다.

폐확산 능력은 모두 혈색소에 대하여 교정한 값을 이용하였다. 이들은 모두 적어도 최근 2개월동안 호흡곤란의 악화가 없었던 안정된 환자로 심부전이나 감염, 활동성 위장관 질환, 내분비 이상질환, 악성종양, 부신피질호르몬 사용, 그리고 교원성 질환 등은 없었다. 또한 베타-2 항진제를 사용한 후 1초간 노력성 호기량이 10%이상 증가하거나, 장기적으로 이노제를 복용하고 있거나, 전신부종이 있는 경우, 급성호흡기 감염, 기관지 확장증, 범발성 세기관지염, 규폐증, 흉막질환, 흉부수술을 한 병력이 있는 경우는 대상에서 제외하였으며, 실제 체중이 이상체중의 120%를 넘는 경우도 대상에서 제외하였다.

### 2. 체성분분석

체성분분석을 위하여 BCA-1000 (Medigate, Seoul, Korea)을 이용하여, 생체전기저항법(bioelectrical impedance method)을 이용하여 체중, 체질량 지수 (body mass index, BMI), 지방량(fat mass, FM), 제지방량(fat-free mass, FFM), 제지방 지수 (fat-free mass index, FFMI, FFM/height<sup>2</sup>), 체수분량(total body water, TBA), 세포 내 수분량 (intracellular water, ICW), 그리고 세포 외 수분량 (extracellular water, ECW) 등을 측정하였다. 체중과 제지방량을 이상체중(ideal body weight, IBW)으로 나눈 값의 백분율을 각각 PIBW (body weight expressed as percentage of ideal body weight), FFMPIBW(fat-free mass expressed as

percentage of ideal body weight)로 나타내었다.

### 3. 혈 중 leptin 농도, TNF 농도의 측정

대상환자에서 아침 공복에 채혈하여 혈청을 분리한 후  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 냉동 보관하였으며, 혈청은 분석 직전 녹여 사용하였고 이들 모두 두 번 측정하였다.

혈 중 leptin 농도의 측정을 위하여 Linco Research사의 human leptin RIA kit를 사용하였다. 시험관에  $100\mu\text{L}$ 의 완충액을 넣고 여기에 환자의 혈청  $100\mu\text{L}$ , radioactive labeling을 위한  $^{125}\text{I}$ -human leptin  $100\mu\text{L}$ , 그리고 human leptin antibody(rabbit anti-human serum)  $100\mu\text{L}$ 를 넣어 잘 섞은 후  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 20-24시간 동안 반응시켰다. 다음날 goat anti-rabbit IgG serum을 이용한 precipitating reagent 1.0 ml를 넣어 잘 섞은 다음  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 20분간 반응시킨 후 원심분리하여 상층액은 버리고 15-60초간 시험관을 건조 시켰다. 건조된 시험관은 Packard사의 Cobra 2 gamma counter를 이용하여 혈청 leptin 농도를 측정하였다. 이 측정법은 0.5ng/ml까지 분석이 가능하며, 분석의 intra-assay coefficient와 inter-assay coefficient는 각각 5.0% 및 4.5% 이었다.

혈 중 TNF- $\alpha$ , sTNF-R55 및 sTNF-R75의 농도는 ELISA kits(Quantikine; R & D Systems, Minneapolis, MN)를 사용하여 측정하였다. TNF- $\alpha$ , sTNF-R55 및 sTNF-R75에 각각 특이적인 murine monoclonal 항체가 coating된 판에 sample을 첨가하여 반응시킨 후 결합되지 않은 단백질을 씻어내고, 효소와 결합된(conjugated to alkaline phosphatase for TNF- $\alpha$  and to horseradish peroxidase for sTNF-Rs) polyclonal 항체를 첨가하고, 다시 항체효소결합체를 이루지 못한 것은 씻어내어 substrate solution(lysophilized nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH for TNF- $\alpha$ , hydrogen peroxide and tetramethyl

benzidine for sTNF-Rs)을 첨가하였다. 여기에 amplifier solution(lysophilized amplifier enzymes)을 넣은 후 spectrophotometric microtiter plate reader(Model 450; Bio-Rad, Richmond, CA)를 이용하여 TNF- $\alpha$ 는 490 nm, sTNF-Rs는 450 nm에서 측정하였다.

### 4. 통 계

환자의 일반적인 특성과 체성분 분석 결과는 평균  $\pm$  표준편차로 표기하였다. 만성기관지염환자 군과 폐기종환자 군의 차이는 Mann-Whitney U-test를 이용하여 확인하였고, 체지방과 혈 중 leptin 농도 및 TNF- $\alpha$  system과의 상관관계는 Spearman's rank correlation technique을 사용하였다. 모든 통계는 SPSSWIN 10.0(SPSS int., Chicago, IL)를 이용하였고,  $p$ 값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 특징

전체 대상 환자 중 만성기관지염환자가 31명(남자 : 25 명, 여자 : 6 명), 폐기종환자가 10명(남자 : 8 명, 여자 : 2 명)이었다. 만성기관지염과 폐기종 환자의 평균연령은 차이가 없었으나, 체중 및 체질량 지수는 폐기종 환자가 유의하게 낮았다. 노력성 폐활량은 만성기관지염환자가 낮았고, 1 초간 노력성 호기량은 폐기종 환자가 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 그러나 총폐용량 및 잔기량은 폐기종 환자가 훨씬 높았다(Table 1).

### 2. 체성분 분석

평균체중은 만성기관지염환자에서  $62.8 \pm 10.2$  kg으

**Table 1.** Anthropometric data in the patients with chronic bronchitis and emphysema

	Chronic bronchitis(n=31)	Emphysema(n=10)
Sex(M/F)	25/6	8/2
Age(years)	63.8 $\pm$ 7.9	66.0 $\pm$ 4.4
Body weight(kg)	62.8 $\pm$ 10.2	53.6 $\pm$ 5.9*
PIBW(%)	110.9 $\pm$ 14.3	91.7 $\pm$ 5.2**
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.5 $\pm$ 2.9	19.6 $\pm$ 1.0**
FVC (% pred)	78.9 $\pm$ 15.8	92.4 $\pm$ 9.9
FEV <sub>1</sub> (% pred)	62.7 $\pm$ 17.4	53.4 $\pm$ 10.9
Kco (% pred)	103.1 $\pm$ 20.6	44.4 $\pm$ 9.6**
RV (% pred)	175.3 $\pm$ 85.68	311.0 $\pm$ 166.6*
TLC (% pred)	123.5 $\pm$ 32.6	190.8 $\pm$ 76.3*

BMI=body mass index, PIBW= body weight expressed as percentage of ideal body weight, FVC=forced vital capacity, FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in one second  
Kco : transfer coefficient of carbon monoxide, RV=residual volume,  
TLC=total lung capacity. \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.005, Mann-Whitney U test.

**Table 2.** Body compositions in the patients with chronic bronchitis and emphysema

	Chronic bronchitis(n=31)	Emphysema(n=10)
FM(kg)	13.7 $\pm$ 6.0	5.2 $\pm$ 1.5**
FM(%)	21.3 $\pm$ 8.2	9.9 $\pm$ 3.1**
FFM(kg)	49.2 $\pm$ 8.5	48.4 $\pm$ 6.1
FFM index(kg/m <sup>2</sup> )	18.3 $\pm$ 1.6	17.7 $\pm$ 0.9
FFMPIBW(%)	86.1 $\pm$ 5.7	82.6 $\pm$ 3.9

FM=fat mass, FFM=fat free mass, FFMPIBW=fat free mass expressed as percentage of ideal body weight, \*\* $p$ <0.005, Mann-Whitney U test.

로 폐기종환자의 53.6 $\pm$ 5.9 kg보다 유의하게 높았으며 ( $p$ <0.05), 체질량 지수도 23.5 $\pm$ 2.9 kg/m<sup>2</sup>으로 폐기종환자의 19.6 $\pm$ 1.0 kg/m<sup>2</sup>보다 높았다( $p$ <0.005)(Table 1). 체지방량은 만성기관지염환자가 13.7 $\pm$ 6.0 kg으로 폐기종환자의 5.2 $\pm$ 1.5 kg보다 유의하게 높았으며 ( $p$ <0.005), 만성기관지염과 폐기종환자의 체지방량은 각각 49.2 $\pm$ 8.5 kg과 48.4 $\pm$ 6.1 kg, 체중을 이상체중으로 나눈 PIBW는 110.9 $\pm$ 14.3, 91.7 $\pm$ 5.2, FFM index는 각각 18.3 $\pm$ 1.6 kg/m<sup>2</sup>와 17.7 $\pm$ 0.9 kg/m<sup>2</sup>, 체지방량을 이상체중으로 나눈 FFMPIBW는 각각 86.1 $\pm$ 5.7%와 82.6 $\pm$ 3.9%로 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table

2).

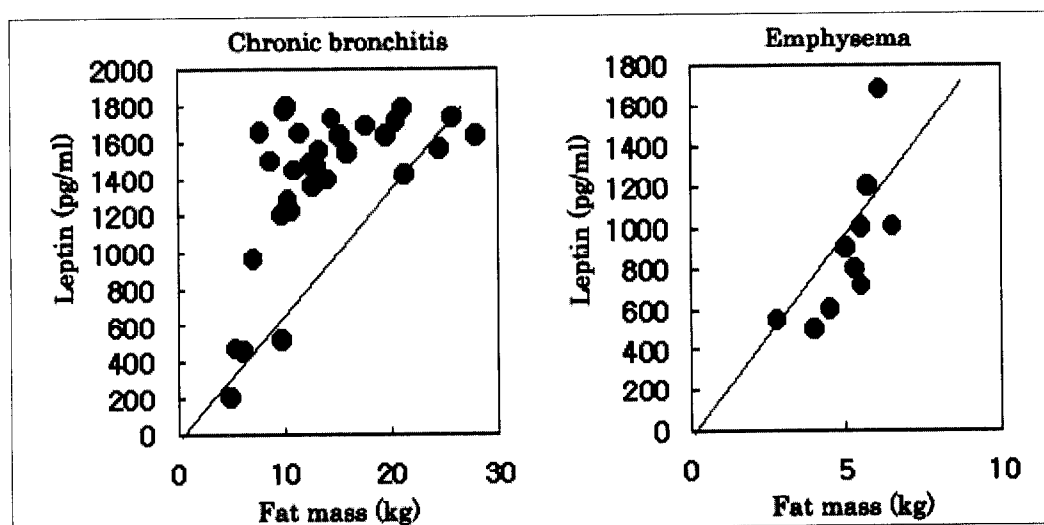
## 2. 혈 중 leptin농도

혈 중 leptin농도는 만성기관지염환자에서 1378.1 $\pm$ 428.3 pg/ml, 폐기종환자에서는 947.0 $\pm$ 441.0 pg/ml 이었으며 (Table 3), 이들과 체지방량 사이에는 양의 상관관계를 보였다( $r$ =0.598,  $r$ =0.718, 각각  $p$ <0.05). 또한 leptin농도를 체지방량으로 교정한 값은 만성기관지염환자가 180.9 $\pm$ 57.7 pg/ml/kg로 폐기종환자의 108.5 $\pm$ 39.4 pg/ml/kg 보다 유의하게 높았다 ( $p$ <0.05)(Table 3)(Fig. 1).

**Table 3.** Serum leptin level and TNF- $\alpha$ , plasma sTNF-R55 and sTNF-R75 in the patients with chronic bronchitis and emphysema

	Chronic bronchitis(n=31)	Emphysema(n=10)
Leptin(pg/ml)	1378.1 $\pm$ 428.3	947.0 $\pm$ 441.0*
Leptin/FM(pg/ml/kg)	180.9 $\pm$ 57.7	108.5 $\pm$ 39.4*
TNF $\alpha$ (pg/ml)	8.7 $\pm$ 10.3	7.6 $\pm$ 5.8
STNF-R55(pg/ml)	803.2 $\pm$ 80.8	920.4 $\pm$ 116.4*
STNF-R75(pg/ml)	887.2 $\pm$ 126.3	824.0 $\pm$ 04.4

FM=fat mass(kg), TNF=tumor necrosis factor, sTNF-R55,75=soluble TNF receptor 55, 75, \* $p$ <0.05, Mann-Whitney U test.



**Fig. 1.** Correlation between the serum leptin concentration and the fat mass in the patients with chronic bronchitis ( $r=0.598$ ,  $p<0.05$ ) and emphysema ( $r=0.718$ ,  $p<0.05$ ).

### 3. 혈중 TNF- $\alpha$ system 농도

TNF- $\alpha$  는 만성기관지염환자와 폐기종환자에서 각각  $8.7 \pm 1.3$  pg/ml와  $7.6 \pm 5.8$  pg/ml로 유의한 차이는 없었다. 또한 sTNF-R75도 두 군에서 각각  $803.2 \pm 80.8$  pg/ml과  $920.4 \pm 116.4$  pg/ml로 차이는 없었다 (Table 3). 그러나 sTNF-R55는 폐기종환자가  $920.4 \pm 116.4$  pg/ml로 만성기관지염환자의  $824.0 \pm 204.4$  pg/ml보다 유의하게 높았다 ( $p<0.05$ ) (Table 3). sTNF-R55는 체지방량이나 혈 중 leptin농도와도 상관관계가 없었다 (Fig. 2).

### 고 찰

Leptin은 ob유전자에 의하여 백색지방조직 (white adipose tissue)에서 생성되는 16KD의 단백질로 16개의 아미노산으로 구성되어 있다<sup>15</sup>. Leptin은 시상하부에 작용하여 음식섭취를 줄이고 교감, 부교감신경을 통하여 에너지 소모를 증가시켜 체중을 줄이는 작용을 한다<sup>15,16</sup>. 그러나 비만한 사람의 5% 정도만 체지방량과 반비례하여 혈중leptin 농도가 감소되어 있을 뿐, 비만한 사람들 대부분은 오히려 혈중 leptin 농도가 높는데, leptin 농도가 증가해

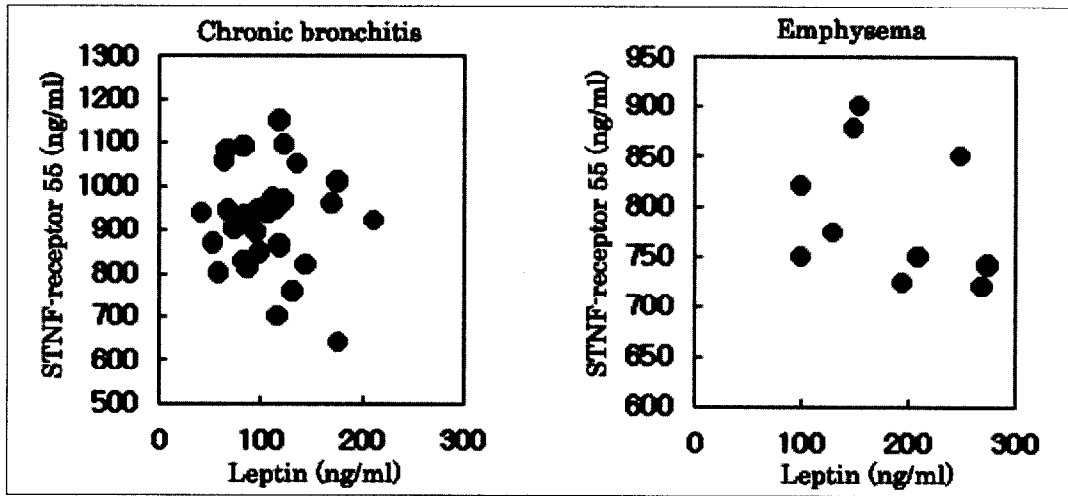


Fig. 2. There was no correlation between the adjusted serum leptin level to the fat mass ratio with the sTNF-R55 in patients with chronic bronchitis and emphysema.

있음에도 불구하고 비만한 것은 leptin에 대한 저항성을 그 원인으로 제시하고 있으며<sup>23</sup>, leptin은 체중감소가 심한 만성폐쇄성폐질환자에서 자율신경과 신경호르몬 등에 의하여 조절 받는 것으로 추측하고 있다.

TNF- $\alpha$ 는 여러 만성소모성질환에서 체중감소를 일으키는 물질로 알려져 있으며<sup>20,24</sup>, 각종 악성종양<sup>25</sup>, 남성 섬유화증<sup>26</sup>, 만성심부전<sup>27</sup>, 그리고 만성폐쇄성폐질환<sup>89</sup> 등의 대사 변화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 건강한 사람에 비하여 만성폐쇄성폐질환자의 혈액 내 TNF- $\alpha$  농도가 높다는 사실은 이미 알려져 있으며<sup>28</sup>, 이들 환자의 TNF- $\alpha$ 의 농도증가는 저산소혈증과 우심부전이 중요한 원인으로 작용하고 있으며<sup>29,30</sup>. 주로 말초혈액 내의 단핵구에서 생성된다<sup>31</sup>. 그러나 생리적으로 활성상태의 TNF- $\alpha$ 는 반감기가 6-7분으로 짧으며 대부분 수용체와 결합되어 있고, 신장으로 배설되는 양이 많기 때문에 정확한 양을 측정하기 어렵기 때문에 혈 중 TNF- $\alpha$ 는 조직의 생성량을 정확히 반영하지 못하는 단점이 있다<sup>32,33</sup>. 따라서 sTNF-receptor가 TNF- $\alpha$ 보다 상대적으로 반감기

가 길고, 저산소혈증에 노출 후 18시간 후부터 감소하며, 이중 분비방식(biphasic release pattern)으로 시간에 따라 일정한 비율로 분비되므로 TNF- $\alpha$  system의 활성도를 더 민감하게 반영하는 것으로 알려져 있다<sup>33</sup>. sTNF-receptor는 sTNF-R55, sTNF-R75 두 가지가 있으며, sTNF-R55가 체중감소와 안정시 에너지소모량변화에 대해서 sTNF-R75보다 예민한 것으로 알려져 있다<sup>34</sup>.

de Godoy 등<sup>9</sup>은 염증반응에 대한 혈 중 leptin과 TNF- $\alpha$  system의 연관성에 대하여 연구하였는데, 체외에서 단핵구가 내독소나 사이토카인에 노출되었을 때 leptin농도가 증가하지만 혈 중 TNF- $\alpha$  system과는 관계가 없음을 확인하였다. Takabatake 등<sup>28</sup>은 만성폐쇄성폐질환자와 정상인의 혈 중 leptin 농도를 서로 비교하였는데, 만성폐쇄성폐질환자가 감소되어 있었으며 체지방과는 비례하였고, TNF- $\alpha$ 는 만성폐쇄성폐질환자에서 증가하였으나 체지방과는 연관성이 없음을 확인하였다. 또 Takabatake 등<sup>35</sup>은 만성폐쇄성폐질환자의 TNF- $\alpha$ 와 저산소혈증과의 관계에서 혈 중 산소농도와 TNF- $\alpha$ 는 유의한 역상관 관계를 확인하여 TNF-

$\alpha$  system의 변화에 체성분의 변화보다는 저산소혈증이 부분적으로 역할을 하고 있음을 밝혔다. 이러한 현상은 특히 체중감소가 심한 만성폐쇄성폐질환 환자에서 더욱 특이적 관계를 보였다고 하였다.

저자들의 연구결과 혈 중 leptin농도는 만성기관지염환자가 폐기종 환자보다 유의하게 높았으며, 혈 중 leptin농도를 체지방량으로 교정한 값도 만성기관지염 환자가  $180.9 \pm 57.7$  pg/ml/kg로 폐기종 환자보다 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). 이것은 지방량이 상대적으로 많은 만성기관지염 환자가 혈 중 leptin농도가 높을 뿐만 아니라, 생성에 있어서도 더 많다는 것을 의미하며 체중감소가 심한 폐기종 환자의 경우 체지방량을 보전하려는 보상기전으로 leptin 분비에 변화가 오는 것으로 이해하고 있다<sup>2</sup>. 한편 혈 중 TNF- $\alpha$  system의 활성정도는 sTNF-R55가 폐기종환자에서  $920.4 \pm 116.4$  pg/ml로 만성기관지염 환자보다 유의하게 증가되어 있었으며, 체지방량이나 체질량지수, 그리고 혈 중 leptin농도와는 상관관계가 없었으며, 혈 중 leptin농도를 체지방량으로 교정한 값과도 관계가 없었다. 이러한 사실은 만성기관지염과 폐기종의 혈 중 leptin농도의 차이는 체중변화와 관계된 현상보다는 체지방량의 증가에 따른 이차적인 현상일 가능성이 많다는 것을 시사하며, 폐기종 환자의 체중감소는 혈 중 leptin농도보다는 TNF- $\alpha$  system이 관계가 있을 것으로 여겨진다.

그러나 저자들의 보고에는 다음의 제한점이 있다. 먼저 만성기관지염에 비하여 폐기종 환자 수가 적어, 환자를 선택하는데 있어 편견이 포함될 수 있다. 또 TNF- $\alpha$  system의 농도를 건강한 정상인은 측정하지 않아 건강한 사람과 만성폐쇄성폐질환자를 직접 비교하는데 다소 혼란이 있을 수 있다. 그러나 이미 TNF- $\alpha$  system은 건강한 사람보다 만성폐쇄성폐질환자가 훨씬 증가해 있다는 사실이 보고되어 있어 건강한 정상인은 측정하지

않았음을 밝혀준다.

결론적으로 만성기관지염에 비하여 체중감소가 심한 폐기종 환자의 체중감소는 혈중 leptin보다는 TNF- $\alpha$  system이 관계할 것으로 생각되며, TNF- $\alpha$  system은 혈 중 leptin농도와는 무관하게 작용할 것으로 생각한다. 그러나 앞으로 이에 대하여 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 있어야 하겠으며, 만성폐쇄성폐질환자의 체중변화에 영향을 미칠 수 있는 영양섭취, 운동량, 안정시 에너지소모량 및 다른 사이토카인 등과의 관계에 대한 연구도 이루어져야 할 것이다.

## 요 약

### 연구배경 :

만성폐쇄성폐질환 환자의 체중감소는 질환의 자연 경과로 조직의 산소소모량을 최소로 유지하기 위한 일종의 신체적응과정으로 이해하였다. 그러나 만성폐쇄성폐질환 환자의 체중감소가 에너지대사량 증가와 관계 있고, 체중감소가 심한 환자들은 폐기능의 감소정도와 상관없이 이환율과 사망률이 증가한다는 연구결과가 보고된 후, 영양학적인 부분에 대하여 관심을 가지게 되었다. 저자들은 만성폐쇄성폐질환자 중 만성기관지염 환자와 폐기종 환자의 폐기능과 체성분을 측정하여 혈 중 leptin 농도 및 TNF- $\alpha$  system 과의 관계를 비교하여, 체중감소와의 관계를 알아보았다.

### 방 법 :

미국흉부학회의 진단기준에 따라 1초간 노력성 호기량이 예측치의 80% 미만이고, 노력성 폐활량에 대한 1초간 노력성 호기량의 비 ( $FEV_1/FVC$ )가 70% 미만인 41명의 환자를 대상으로 하였다. Kco가 60미만인 경우를 폐기종으로, 80이상인 경우를 만성기관지염으로 분류하였으며, 체성분 분석, 및 혈 중 leptin농도, 그리고 TNF- $\alpha$  system의 활성도를 측정하였다.



**결 과 :**

만성기관지염 환자 및 폐기종 환자의 혈 중 leptin 농도는 각각  $1378.1 \pm 428.3$  pg/ml/kg,  $947.0 \pm 441.0$  pg/ml/kg로 만성기관지염 환자가 유의하게 높았으며, 이들 값을 체지방량으로 교정하였을 때도  $180.9 \pm 57.7$  pg/ml/kg,  $108.5 \pm 39.4$  pg/ml/kg로 만성기관지염 환자가 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). 혈 중 TNF- $\alpha$  system 은 TNF- $\alpha$ , sTNF-R75는 양군에서 차이가 없었으나, sTNF-R55는 폐기종 환자군에서  $920.4 \pm 116.4$ pg/ml로 만성기관지염 환자보다 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). 혈 중 leptin농도는 체지방량 및 체질량지수와 상관관계가 있었으며, sTNF-R55는 체지방량이나 체질량지수와 관계가 없었다. 또한 sTNF-R55의 활성도는 혈중 leptin농도와도 무관하였다.

**결 론 :**

만성기관지염에 비하여 체중감소가 심한 폐기종의 체중감소에는 혈 중 leptin보다는 TNF- $\alpha$  system 이 관계할 것으로 생각되며, TNF- $\alpha$  system은 혈 중 leptin와는 무관하게 작용할 것으로 생각한다. 그러나 앞으로 이에 대하여 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 있어야 하겠으며, 만성폐쇄성폐질환자의 체중변화에 영향을 줄 수 있는 영양섭취, 운동량, 안정시 에너지소모량 및 다른 사이토카인 등과의 관계에 대한 연구도 이루어져야 할 것이다.

**참 고 문 헌**

1. Schols AMWJ, Soeters PB, Mostert R, Saris WHM, Wouters EFM. Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev Respir Dis* 1991; 143: 1248-52.
2. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EFM. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD

- eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151-6.
3. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EFM. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in an out-patients population with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur respir J* 1994; 7:1793-7.
4. Driver AG, McAlevy MT, Smith JL. Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1982;82:568-71.
5. Rochester DF, Braun NMT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:42-7.
6. Schols AMWJ, Mostert R, Soeter PB, Wouters EFM. Body composition and exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1991;46:695-99.
7. Wilson DO, Roger RM, Writer E. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-8.
8. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-55.
9. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633-7.
10. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A,

- Moser A, Friedman J, Feingold KR. Endotoxin and cytokine induce expression of leptin, the ob gene product, in hamster. *J Clin invest* 1996;9:2152-7.
11. Sarraf P, Frederick RC, Turner EM, Jaskowiak GMNT, Rivet DJ, Flier S, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin level: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;1:171-5.
  12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
  13. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper KJ, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RL, Morgenstern JP. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84: 491-5.
  14. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-6.
  15. Auwerx J and Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-42.
  16. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1997; 94: 4242-5.
  17. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N engl J Med* 1996;334:292-5.
  18. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M. Increased leptin concentration in end stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-50.
  19. Schols AMWJ, Buurman WA, Staal-v/d Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EFM. Evidence for a relation between metabolic derangements and elevated inflammatory mediators in a subset of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:819-24.
  20. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, Kuo GC, Beutler B, Cotran RS, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988; 167: 1211-27.
  21. Fong Y, Moldawer LL, Marano M. Cachectin/TNF or IL-1 $\alpha$  induces cachexia with redistribution of body proteins. *Am J Physiol* 1989;25:659-65.
  22. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: s77-s120.
  23. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski LW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45:1455-62.
  24. Argiles JM, Lopez-Soriano J, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J* 1997;11: 743-51.
  25. Balkwill F, Osborne R, Burke F, Naylor S, Talbot D, Durbin H, Tavernier J, Fiers W. Evidence for tumor necrosis factor/ cachectin

- production in cancer. *Lancet* 1987;2:1229-32.
26. Norman D, Elborn JS, Cordon SM, Rayner RJ, Wiseman MS, Hiller EJ and Shale DJ. Plasma tumour necrosis factor- $\alpha$  in cystic fibrosis. *Thorax* 1991; 46: 91-5.
  27. Nozaki N, Yamaguchi S, Shirakabe M, Nakamura H, Tomoike H. Soluble tumor necrosis factor receptors are elevated in relation to severity of congestive heart failure. *Jpn Circ J* 1997; 61: 657-64.
  28. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir care med* 1999;159:1215-9.
  29. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor- and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1995;93:704-11.
  30. Nakamura H, Hino T, Kato S, Shibata Y, Takahashi H, Tomoike H. Tumor necrosis factor receptor gene expression and shedding in human whole lung tissue and pulmonary epithelium. *Eur Respir J* 1996;9:1643-7.
  31. Rich EA, Panuska JR, Wallis RS, Wolf CB, Leonard ML, Ellner JJ. Dyscoordinate expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  by human blood monocytes and alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1989;139: 1010-6.
  32. Bemelmans MHA, van Tits LJH, Buurman WA. Tumor necrosis factor: function, release, and clearance. *Crit. Rev. Immunol* 1996;16: 1-11.
  33. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol* 1995;54: 1-8.
  34. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AMWJ, Buurman WA, Wouters EFM. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2600-5.
  35. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1179-84.